

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Corr. US 4,871,549

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Sel ct d.
- To print/sav clean copies of selected records from browser click Print/Save Select d.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send R sults.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	Format
<input type="checkbox"/> Clear Selections	Display Selected
	Free

1.  1/5/1

007030782

WPI Acc No: 1987-030779/198705

XRAM Acc No: C87-013010

Time-controlled explosion system for sustained drug release  
 - comprises drug, swelling agent, water-insoluble coating material e.g.  
 ethyl cellulose and opt. disintegrating agent

Patent Assignee: FUJISAWA PHARM CO LTD (FUJI )

Inventor: HATA T; KODANI M; UEDA S; UEDA Y; YAMAGUCHI H

Number of Countries: 016 Number of Patents: 010

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 210540	A	19870204	EP 86109733	A	19860716	198705 B
AU 8659791	A	19870122				198709
JP 62030709	A	19870209	JP 86160934	A	19860717	198711
DK 8603445	A	19870120				198715
US 4871549	A	19891003	US 86884071	A	19860710	198949
CA 1282698	C	19910409				199131
EP 210540	B	19911023				199143
DE 3682135	G	19911128				199149
JP 95072130	B2	19950802	JP 86168934	A	19860717	199535
JP 7196477	A	19950801	JP 86168934	A	19860717	199539
			JP 94221272	A	19860717	

Priority Applications (No Type Date): GB 8518301 A 19850719

Cited Patents: DE 1617724; EP 77956; FR 848389

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 210540 A E 13

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

US 4871549 A 7

EP 210540 B

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

JP 95072130 B2 7 A61K-009/22 Based on patent JP 62030709

JP 7196477 A 5 A61K-009/28 Div ex application JP 86168934

Abstract (Basic): EP 210540 A

A time-controlled explosion system (TCES) comprises a drug, a swelling agent and a water-insoluble coating material so that drug release is caused by the explosion of the membrane after a definite time period.

The coating material is e.g. ethyl cellulose and the swelling agent may be a disintegrating agent such as a low substd. hydroxypropylcellulose, sodium starch glycolate or sodium carboxymethylcellulose.

Suitable drugs are Metoclopramide, Sulpiride, Metoprolol tartrate, Tiapride, Zotepine, Cimetidine, Diclofenac, penicillin and cephalosporin antibiotics. The ratio of the drug and swelling agent in beads or granules is pref. 0.1-50 and 30-80 wt.%, respectively. The size of the TCES is pref. 0.5-20 mm in dia.

ADVANTAGE - The release rate or pattern is hardly influenced by the solubility or the dissolution rate of the drug and is bndependent of the pH of the dissolution medium. A sustained release dosage form with the various release patterns such as repeat, zero-order, reverse first-order pattern and sigmoid pattern can be obtd. by mixing the TCES which have different lag times.

0/4

Title Terms: TIME; CONTROL; EXPLOSIVE; SYSTEM; SUSTAINED; DRUG; RELEASE;  
COMPRISE; DRUG; SWELLING; AGENT; WATER; INSOLUBLE; COATING; MATERIAL;  
ETHYL; CELLULOSE; OPTION; DISINTEGRATE; AGENT

Derwent Class: A96; B07

International Patent Class (Main): A61K-009/22; A61K-009/28

International Patent Class (Additional): A61K-009/52

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

---

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<b>Print/Save Selected</b>	<b>Send Results</b>	<b>Format</b>	<input type="button" value="Display Selected"/> <input type="button" value="Free"/> <input type="button" value=""/>
--	---	----------------------------	---------------------	---------------	---

© 2001 The Dialog Corporation plc

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-30709

⑪ Int.Cl.

A 61 K 9/16  
9/22

識別記号

厅内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)2月9日

6742-4C  
6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

④発明の名称 持続性製剤

⑪ 特願 昭61-168934

⑫ 出願 昭61(1986)7月17日

優先権主張 ⑬ 1985年7月19日 ⑭ イギリス(GB) ⑮ 8518301

⑯ 発明者 上田 芳雄 神戸市東灘区御影中町1-3-5-204

⑯ 発明者 秦 武久 向日市寺戸町西垣内13-7

⑯ 発明者 山口 久己 西宮市門戸荘17-12-705

⑯ 発明者 上田 聰 川西市新田246-16

⑯ 発明者 小谷 雅昭 池田市緑丘2-2-10

⑯ 出願人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地

⑯ 代理人 弁理士 青木 高

## 明細書

## 1. 発明の名称

持続性製剤

## 2. 特許請求の範囲

- (1) 薬物、膨潤剤および水不溶性の被覆物質を含む製剤において、所定時間経過後に膜を破裂させるのに充分な量の膨潤剤を含有することを特徴とする持続性製剤。
- (2) 薬物と膨潤剤が分離されていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の持続性製剤。
- (3) 薬物と膨潤剤が混合されていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の持続性製剤。
- (4) 水不溶性の被覆物質がエチルセルロースを含む特許請求の範囲第1~3項のいずれかに記載の持続性製剤。
- (5) 膨潤剤が崩壊剤である特許請求の範囲第1~4項のいずれかに記載の持続性製剤。
- (6) 崩壊剤が低置換度ヒドロキシプロピルセル

ロース、デンブングリコール酸ナトリウムまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムである特許請求の範囲第5項記載の持続性製剤。

(7) 制型が球型粒、顆粒または錠剤である特許請求の範囲第1~6項のいずれかに記載の持続性製剤。

(8) 異なったラグタイムをもつ製剤を混合することによって得られる種々の溶出パターンを持つ特許請求の範囲第1~7項のいずれかに記載の持続性製剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## 【産業上の利用分野】

この発明は持続性製剤に関するものであり、さらに詳しくは製剤を被覆している膜の破裂時間を制御することにより、薬物の溶出に遅延時間(以下ラグタイムという)を生じさせ、その後に薬物自身の溶解度や消化液のpHに依存せずに薬物を溶出させる持続性製剤に関するものであって、薬効を長時間持続できる持続性製剤として、副作

用の発現を防止したり、患者の服用回数を減らしたりするなどの目的で医薬の分野で利用される。

#### [従来の技術]

薬物の持続化を目的として、薬物をマトリックス錠や水不溶性の高分子化合物等と混合して打設したマトリックス錠、薬物を含む粒に水不溶性の被覆物質を施したマイクロカプセルあるいは腸溶液によって溶解する皮膜を施した腸溶性粒と胃で溶ける胃溶性粒とを適当な割合で混合した製剤等が広く研究されており、この中には実用化されているものもある。

#### [発明が解決しようとする問題点]

上記のマトリックス錠あるいはマイクロカプセルでは、薬物は持統的に溶出されるが、時間の経過とともに溶出速度が減少し、その結果薬物が完全には溶出されず、さらには溶解度がpHに依存する薬物の場合には消化液のpH変化によって薬物の溶出が影響されるという問題点があった。

また腸溶性粒と胃溶性粒を混合した製剤では、胃液のpHや胃からの排泄時間等によって影響を受けや

すく、十分な持続効果が得られないという問題点があった。

#### [問題点を解決するための手段]

この発明の発明者らは上記の問題点を克服する目的で試験研究した結果、十分な量の膨潤剤を添加して製造した製剤に水不溶性の被覆物質を施すことにより、上記問題点を解決することができた。即ち、この発明の持続性製剤は、生体に投与した際に、水不溶性の被覆物質から成る皮膜を介して浸透してくる水分によって製剤中の膨潤剤が膨張しその膨張力によって皮膜が破れることによって始めて薬物が溶出する（すなわち薬物の溶出にラグタイムを生じる）ものである。

従って、薬物の溶出が膜の破裂によって制御されるため、従来の製剤のような拡散制御や溶出制御とは全く異なり、(i)薬物の溶出速度やパターンがその薬物自身の溶解度や溶出速度に影響されない、(ii)薬物の溶出速度やパターンが消化液のpHの変化に依存しない、(iii)薬物が製剤中から完全に溶出する等のすぐれた特徴を有するものであ

る。

さらに発明者らは、その後の詳細な研究により、剤型が球型粒または顆粒の場合には、個々の球型粒または顆粒毎の水不溶性の被覆物質の量（濃度）、膨潤剤の量等の変動により、個々の球型粒または顆粒の間にラグタイムの変動が生じ、そのため製剤全体として、一定時間のラグタイムの後に薬物の溶出が0次バターンに従って起こること、あるいは剤型が錠剤の場合には、一定時間のラグタイムの後に速やかに薬物の溶出が起こること、並びに製剤中の膨潤剤の種類および量、水不溶性の被覆物質の種類および量（濃度）、製剤の大きさ等を変えることによりこれらの製剤のラグタイムを自由に制御できることを見出してこの発明を完成した。

この発明の持続性製剤において、剤型が球型粒または顆粒の場合にはラグタイムの異なる種々の球型粒または顆粒を適宜混合することによって種々の薬物溶出バターンすなわちリピートバターン（薬物の溶出が一定時間後にくり返し起こる）、

0次バターン（薬物の溶出速度が一定である）、逆一次バターン（薬物の溶出速度が時間の経過に伴なって増加する）およびシグモイドバターン（薬物の溶出速度が溶出の初期および後期において小さく、中期において大きい。）等を得ることができる。

また剤型が錠剤の場合には、速かに溶出する製剤等と組み合せることによって上記のリピートパターンを得ることができる。

この発明の持続性製剤の剤型としては上記のような例えば球型粒、顆粒、錠剤等が挙げられる。

この発明の持続性製剤に適用される薬物としては、塩基性薬物および酸性薬物が挙げられる。

塩基性薬物としては例えばメトクロプラミド、スルビリド、酒石酸メトプロロール、テアブライド、ゾテビン、シメチジン等が挙げられる。

酸性薬物としては例えばジクロフェナク、ベニシリンまたはセファロスボリン系抗生素等が挙げられる。

これらの薬物の中で、例えばFK235物質のよう

### 特開昭62-30700(3)

に水に難溶性の薬物については、あらかじめ易溶性の固形体等に導いてもよい。

この固形体は例えば薬物を水溶性高分子【例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール誘導体(ポリエチレングリコール6000、ポリエチレングリコール1500等)等】の中に均一に分散させることによって製造される。

この発明の持続性製剤で剤型が球型粒または顆粒である製剤のひとつの実施態様の製法を以下に説明する。

まず最初に薬物を被覆あるいは含有した球型粒または顆粒を常法により製造する。

例えばノンパレル粒(ショ糖の球型粒；商標、フロイント産業株式会社製)を遠心造粒機の中に入れ回転させるか、または流動層造粒機の中に入れ、空気で粒を吹き上げて転動する。

この粒を核として適当な溶媒(例えば水、エタノール等)に溶解した結合剤(例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム

等)を噴霧しながら薬物を粒に被覆する。

別の方針として、薬物、賦形剤(例えば、ショ糖、乳糖、マンニット、微結晶セルロース等)およびこの分野で通常用いられる添加剤等を含む顆粒を常法により製造する方法も用いられる。

次に上記により製造された薬物を被覆あるいは含有した球型粒または顆粒に上記と同様の方法により膨潤剤を被覆する。ここで用いられる膨潤剤としては、例えば崩壊剤(例えば低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、Ac-Di-Sol(アクージーソル、カルボキシメチルセルロースナトリウム；商標、エフエムシー株式会社製)、Explotab(エクスプロタブ、デンブングリコール酸ナトリウム；商標、エドワードメンテル株式会社製)デンブン、東天等)、合成ポリマー(例えばポリビニルアセテート、ポリアクリル酸、アクリレート共重合体、ポリエチレングリコール等)、無機塩(例えば塩化マグネシウム、硫酸カルシウム等)、有機塩(例えば炭酸ナトリウム、重炭酸カルシウム

等)、糖(例えばd-マンニトール、ショ糖、グルコース等)、酒石酸、アルブミン、尿素等が挙げられる。ここで低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとは、ヒドロキシプロポキシ基の重量比が5~16%であるヒドロキシプロピルで置換されたセルロースである。また発泡剤(例えば重炭酸ナトリウムと酒石酸の混合物等)も膨潤剤の代わりに用いられる。

この発明の持続性製剤において、被覆される薬物および膨潤剤の層はそれぞれ一層に限定されるものではない。

すなわち、もし必要ならば種々の薬物溶出パターンを得るために薬物および膨潤剤をそれぞれ数層ずつ、相互に上記の方法に従って被覆してもよい。

このようにして製造された球型粒または顆粒における薬物の量は好ましくは0.1~50重量%であるが、必ずしもこれに限定されずその薬物の用量に応じて変えることができる。

また、膨潤剤は、所定時間経過後に水分により

膨潤した膨潤剤が膜を破裂させるのに充分な量含まれていることが必要であり、製剤中の膨潤剤の含量は通常30~80%であるが、この数値は膨潤剤の種類、膜の材質および使用量、あるいはラグタイムの設定時間等により適宜定められる。

この発明の持続性製剤で剤型が球型粒または顆粒である製剤の別の実施態様の製法を以下に説明する。

まず最初にノンパレル粒を核として薬物と膨潤剤の混合物を上述と同様の方法によって被覆する。

別の方針として、薬物、膨潤剤、上記の賦形剤および添加剤等を含む顆粒を常法により製造する方法も用いられる。

このようにして製造された球型粒または顆粒における薬物および膨潤剤の好ましい量は上記の通りである。

この発明の持続性製剤で剤型が錠剤の製法を以下に説明する。

まず最初に薬物、膨潤剤、上記の賦形剤および

## 特開昭62-30709(4)

滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）を混合し、常法に従って錠剤を製造する。錠剤中の薬物および賦活剤の量は好ましくはそれぞれ0.1～30重量%および10～60重量%であるが、必ずしもこの量に限定されるものではない。

最後に、上記の各製法により製造された各製剤（球型粒、顆粒および錠剤）の表面に水不溶性の被覆物質および添加剤（例えばタルク、ポリエチレングリコール、シリコン、ジエチルセバケート、二酸化チタン等）を水不溶性の膜をつくるために常法により被覆する。

すなわち例えば上記の製剤を流動層造粒機の中に入れ、空気により吹き上げ転動しながら、適当な溶媒（エタノール、ジクロルメタン等）に溶解した水不溶性の被覆物質および溶解または懸濁した添加剤を被覆することによって製造される。

水不溶性の被覆物質としては、例えばエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、シェラック、ポリメチルスチレン、ポリビニルアセテート、ポリジエチルアミノメチルスチレン、ジ

メチルアミノエチルメタクリレート-メチルメタクリレート共重合体〔例えばオイドラギットE-30D、オイドラギットRJおよびオイドラギットRS（商標：ロームファーマ社製）〕、ワックス等が挙げられるが、この中でエチルセルロースが最も好ましい。

上記の製剤に対する水不溶性の被覆物質の量は好ましくは1～50重量%であるが、必ずしもこの量に限定されず、必要とされるラグタイムに応じて変えることができる。

このようにして製造されたこの発明の持続性製剤の好ましい大きさは直径0.5～20mmである。

### 【発明の効果】

以下に、この発明の効果を示すために代表的な試験結果を挙げる。

#### 溶出試験1（薬物：メトクロプラミド）

試験製剤A：後記実施例3で得られた製剤

（エチルセルロース量（濃度）

7.0重量%）

試験製剤B：後記実施例3で得られた製剤

#### 試験法I：第10改正日本薬局方 溶出試験法Ⅱ

（パドル法）

〔第1液（pH1.2）、900ml、37°C、100r.p.m.〕

#### 試験法II：第10改正日本薬局方 溶出試験法Ⅲ

（パドル法）

〔第2液（pH6.8）、900ml、37°C、100r.p.m.〕

#### 試験結果

溶出試験結果を以下の表1、2、3、4および5に示す。

試験製剤C：後記実施例3で得られた製剤	（エチルセルロース量（濃度）	16.2重量%
試験製剤D：後記参考例1で得られた製剤	（エチルセルロース量（濃度）	29.4重量%
試験製剤E：上記試験製剤Aと試験製剤Cをメトクロプラミド濃度が3:1となるよう混合した製剤	（エチルセルロース量（濃度）	5.0重量%
試験製剤F：上記試験製剤Aと試験製剤Cをメトクロプラミド濃度が1:1となるよう混合した製剤	（エチルセルロース量（濃度）	5.0重量%
試験製剤G：上記試験製剤Aと試験製剤Cをメトクロプラミド濃度が1:3となるよう混合した製剤	（エチルセルロース量（濃度）	5.0重量%
試験製剤H：後記実施例9で得られた製剤	（エチルセルロース量（濃度）	5.0重量%
試験製剤I：後記実施例10で得られた製剤	（エチルセルロース量（濃度）	5.0重量%

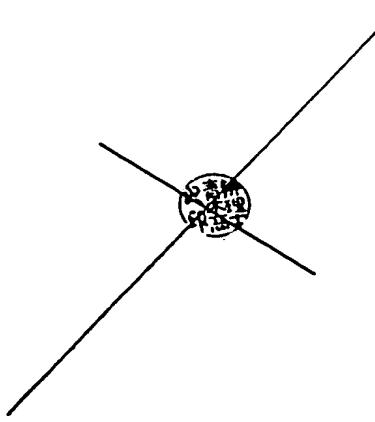


表 1

試験製剤	試験法	溶出率(%)									
		0.5時間	1時間	1.5時間	2時間	3時間	4時間	5時間	6時間	7時間	8時間
A	I	5	63	91	95	98	99	100	100	100	100
	II	4	54	90	95	98	99	100	100	100	100
B	I	0	0	0	4	29	83	99	100	100	100
	II	0	0	0	3	26	81	99	100	100	100
C	I	0	0	0	0	0	8	55	90	99	100
	II	0	0	0	0	0	6	54	85	96	100

表 2

試験製剤	試験法	溶出率(%)									
		0.5時間	1時間	1.5時間	2時間	3時間	4時間	5時間	6時間	8時間	10時間
D	I	21	38	49	56	64	68	72	74	78	83
	II	0	3	5	8	10	12	13	14	18	20

表 3

試験製剤	試験法	溶出率(%)									
		0.5時間	1時間	1.5時間	2時間	3時間	4時間	5時間	6時間	7時間	8時間
E	I	2	38	68	74	75	78	84	95	99	100
	II	2	30	46	48	49	51	69	87	96	99
F	I	2	30	46	48	49	51	69	87	96	99
	II	1	12	22	24	25	29	47	77	91	98

表 4

試験製剤	試験法	溶出率(%)				
		1時間	2時間	4時間	6時間	8時間
H	I	2	20	98	100	100
	II	0	14	91	99	100

表 5

試験製剤	試験法	溶出率(%)			
		1時間	1.25時間	1.5時間	2時間
I	II	0	95	98	100

溶出試験2(薬物:酒石酸メトプロロール)

試験製剤J:後記実験例8で得られた製剤

試験製剤K:後記参考例2で得られた製剤  
(コントロール)

試験法は前記の溶出試験1と同じである。

試験結果

溶出試験結果を以下の表6に示す。

表 6

試験 製 剤 法	溶出率(%)							
	0.25 時 間	1 時 間	2 時 間	3 時 間	4 時 間	5 時 間	6 時 間	7 時 間
J	I	0	1	2	39	67	92	95
	II	0	0	2	20	89	94	99
K	I	100	-	-	-	-	-	-
	II	100	-	-	-	-	-	-

吸収試験試験法

一夜絶食させたビーグル犬(体重約10kg)3頭に前記試験製剤JおよびKを酒石酸メトプロロールとして120mgになるように経口投与した。

投与後0.5、1、2、4、6、8および10時間後に血液をヘパリン処理したチューブに採取した。

遠心分離後、メトプロロールの血漿中濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

試験結果

試験結果を以下の表7に示す。メトプロロールの血漿中濃度は3頭の平均値で示した。

表 7

試験 製 剤	血漿中濃度(ng/ml)						
	0.5 時 間	1 時 間	2 時 間	4 時 間	6 時 間	8 時 間	10 時 間
J	N.D.	N.D.	61	479	294	172	109
K (コントロール)	519	752	736	412	150	112	79

(N.D.:検出限界以下)

この発明の持続性製剤の実施態様の1つである薬物と膨潤剤が分離されている製剤における溶出試験結果を表1に示す。

この結果から明らかなように、薬物は一定のラグタイムの後に溶出を開始し、0次バターン(溶出速度が一定)で完全に溶出されることがわかる。

またラグタイムは膜の量(濃度)が多くなるにつれて長くなることがわかる。さらに薬物の溶出速度とバターンは溶出試験液のpHに依存しないことがわかる。

一方膨潤剤を含有しない製剤(試験製剤D)の溶出試験結果を表2に示したが、この製剤からの薬物の溶出は溶出試験液のpHに依存し、膜の量(濃度)がこの発明の持続性製剤(試験製剤A~C)より低いにもかかわらず、薬物が10時間後でも完全に溶出していない。

この発明の持続性製剤でラグタイムの異なる製剤を混合した製剤(試験製剤E~G)の薬物溶出バターンを表3に示す。

表3から明らかのように、この発明の持続性製剤はラグタイムの異なる種々の製剤を組み合わせることによって薬物の溶出速度とバターンを自由に制御できることがわかる。

表4には、この発明の持続性製剤の別の実施態様で薬物と膨潤剤が混和されている製剤における溶出試験結果を示す。

この場合にも薬物の溶出バターンは、上述の薬物と膨潤剤が分離されている製剤の溶出バターンとほとんど同様であることがわかる。

表5にはこの発明の持続性製剤で剤型が錠剤の溶出バターンを示す。

表5から、剤型が錠剤の場合には一定のラグタイムの後に薬物が速やかに溶出することがわかる。

吸収試験の結果を表7に示す。

この発明の持続性製剤(試験製剤J)をビーグル犬に経口投与した際の薬物の血漿中濃度は投与後1時間まで全く検出されず、2時間で低い濃度が検出され、4時間で最高濃度となっている。

一方コントロールにおいて膨潤剤と構を含有しない製剤(試験製剤K)では経口投与後0.5時間で高い薬物の血漿中濃度が検出されている。この吸収試験の結果は表6で示したこれらの製剤の溶出試験結果を良く反映している。すなわち、溶出試験において試験製剤Kが速やかに溶出するのに對して、この発明の試験製剤Jは1時間まではほとんど溶出せず、2時間でわずかに溶出し、4時間で大部分が溶出している。

この結果からたとえば表1に示したような種々のラグタイムを持つこの発明の持続性製剤を組み合わせることによって持続的な血漿中濃度が得られることが示唆される。

以上述べたようにこの発明の持続性製剤は種々の優れた効果を有しており、従来技術のもつ問題点を解決したものである。

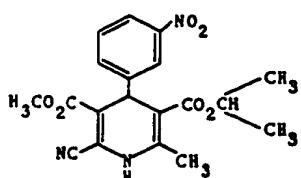
#### [実施例]

以下この発明を実施例に從って説明する。

実施例に用いた薬物の化学名と構造式を以下に示す。

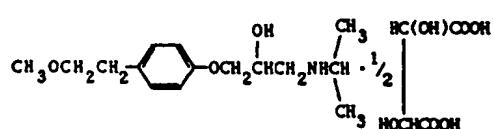
—シアノー-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-[m-ニトロフェニル]-3,5-ピリジンジカルボキシレート(FK235物質)

#### 構造式:



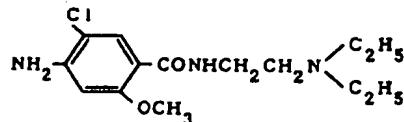
(i) 化学名: d1-1-(イソプロピルアミノ)-3-[p-(2-メトキシエチル)フェノキシ]-2-プロパンール  
1/2 L-酒石酸塩(酒石酸メトプロロール)

#### 構造式:



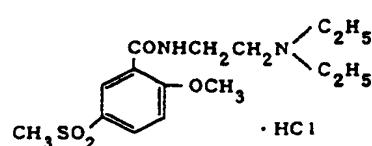
(ii) 化学名: 2-メトキシ-4-アミノ-5-クロロ-N-(β-ジエチルアミノエチル)ベンズアミド(メトクロプラミド)

#### 構造式:



(iii) 化学名: N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-5-(メチルスルホニル)-2-アニスアミド塩酸塩(ナブタイド)

#### 構造式:



(iv) 化学名: 5-イソプロピル-3-メチル-2-

#### 実施例1

ノンパレル粒(2kg)を遠心造粒機に入れ回転させる。水(720g)に溶解したヒドロキシプロピルメチルセルロース(36g)を噴霧しながらメトクロプラミド(670g)をノンパレル粒の上に被覆する。

#### 実施例2

実施例1で調製したメトクロプラミドを被覆した粒(1.05kg)を遠心造粒機に入れ回転させる。エタノールと水の混液(85:15容量比)(4.18L)に溶解したヒドロキシプロピルメチルセルロース(0.209kg)を噴霧しながら低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(1.65kg)を上記の粒に被覆する。

#### 実施例3

実施例2で調製した粒(100g)を流動層造粒機に入れ、空気により粒を吹き上げ転動する。エタノールに溶解したエチルセルロースおよび懸濁したタルクを上記の粒に噴霧して被覆し、目的とする製剤を得る。

実施例2で調製した粒に対するエチルセルロースの量(濃度)がそれぞれ7.0、14.2および29.4重量%である製剤を調整する。

実施例4

核がノンパレル粒(420g)であり、薬物がメトクロプラミド(140g)であり、膨潤剤がExplotab(840g)であり、水不溶性の被覆物質がエチルセルロースとタルクを含む持続性製剤を実施例1、2および3と同様の方法により調製する。

実施例1、2の方法と同様の方法で調製された粒に対するエチルセルロースの量(濃度)は17.7重量%である。

実施例5

核がノンパレル粒(420g)であり、薬物がメトクロプラミド(140g)であり、膨潤剤がAc-Di-Sol(840g)であり、水不溶性の被覆物質がエチルセルロースとタルクを含む持続性製剤を実施例1、2および3と同様の方法により調製する。

実施例1、2の方法と同様の方法で調製された

ロース(500g)であり、水不溶性の被覆物質がエチルセルロースとタルクを含む持続性製剤を実施例2および3と同様の方法により調製する。

実施例2の方法と同様にして調製した粒に対するエチルセルロースの量(濃度)は10.5重量%である。

実施例6

核がノンパレル粒(392g)であり、薬物が酒石酸メトプロロール(168g)であり、膨潤剤が低置換度ヒドロキシプロビルセルロース(840g)であり、水不溶性の被覆物質がエチルセルロースとタルクを含む持続性製剤を実施例1、2および3と同様の方法により調製する。

実施例1、2の方法と同様の方法で調製した粒に対するエチルセルロースの量(濃度)は12.65重量%である。

実施例7

ノンパレル粒(500g)を遠心造粒機に入れ回転させる。エタノールと水の混液(85:15重量比)(3L)に溶解したヒドロキシプロビルメチ

粒に対するエチルセルロースの量(濃度)は21.8重量%である。

実施例8

核がノンパレル粒(778g)であり、薬物がナブライド(158g)であり、膨潤剤が低置換度ヒドロキシプロビルセルロース(870g)であり、水不溶性の被覆物質がエチルセルロースとタルクを含む持続性製剤を実施例1、2および3と同様の方法により調製する。

実施例1、2の方法と同様の方法で調製した粒に対するエチルセルロースの量(濃度)は21.2重量%である。

実施例9

FK235物質(2g)を加熱しながら、ポリエチレンゴム1500とポリエチレングリコール6000(1:1重量比)の混合物(100g)の中に溶解する。

冷却後、FK235物質を含む上記混合物を常法により粒にする。その後上記の粒(100g)を核とし、膨潤剤が低置換度ヒドロキシプロビルセル

ルセルロース(150g)を噴霧しながら、メトクロプラミド(170g)と低置換度ヒドロキシプロビルセルロース(1000g)の混合物を上記の粒に被覆する。

エタノールに溶解したエチルセルロースおよび膨潤したタルクを上記の粒に噴霧して被覆し、目的とする製剤を得る。

上記の粒に対するエチルセルロースの量(濃度)は13.2重量%である。

実施例10

メトクロプラミド(7.7g)、乳糖(42g)、微結晶セルロース(30g)、Ac-Di-Sol(20g)およびステアリン酸マグネシウム(0.3g)を混合し、直打法により錠剤を製造する。

エタノールに溶解したエチルセルロースを噴霧して被覆し持続性製剤を得る。

この製剤は一説中以下の組成を有する。

メトクロプラミド	7.7mg
乳糖	42 mg
微結晶セルロース	30 mg
Ac-Di-Sol	20 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
エナルセルロース	5.2mg
	105.2mg

参考例1

実施例3の製剤と比較するために、メトクロプラミドを被覆したノンパレル粒(105g)にエチルセルロースを被覆した製剤(膨潤剤を含まない)を実施例1および3と同様の方法で調製する。

メトクロプラミドを被覆したノンパレル粒に対するエチルセルロースの量(濃度)は5.0重量%である。

参考例2

実施例8の製剤と比較するために、酒石酸メトプロロールを被覆したノンパレル粒(560g)(膨潤剤および水不溶性の被覆物質を共に含まない)を実施例1と同様の方法で調製する。

い)を実施例1と同様の方法で調製する。

## 4. 図面の簡単な説明

第1図は実施例3から6および8で開示された持続性製剤、

第2図は実施例7で開示された持続性製剤、  
第3図は実施例9で開示された持続性製剤および  
第4図は実施例10で開示された持続性製剤のそれ  
ぞれ断面図である。

- (1)………シロ糖の粒(核)
- (2)………薬物
- (2a)………薬物を含む粒(核)
- (2b)………薬物と膨潤剤の混合物
- (3)………膨潤剤
- (4)………膜

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木高(印)

